

TOSSICITA' DELL'OSSIGENO AL SNC

Decenni dopo i primi studi sulle malattie da decompressione, oggi c'è forse un mistero ancor più grande

La nuova misteriosa malattia

Attuali teorie sull'iperossia
di Johnny E. Brian jr.

Gli attacchi iperossici, come il tempo atmosferico, sono un elemento imprevedibile dell'attività subacquea.

Tuttavia, negli ultimi cinque o dieci anni, è emersa una notevole mole d'informazioni sui meccanismi degli attacchi iperossici. Questo articolo riprende lo stato attuale delle conoscenze in merito e presenta alcuni spunti su come queste patologie possono venir acutizzate da stress, droghe e ritenzione d'anidride carbonica. Le conoscenze attuali sull'iperossia sono, nella migliore delle ipotesi, imperfette ed alcune delle informazioni che abbiamo sono solo congetture basate su meccanismi conosciuti. Saperne di più ci può

rendere subacquei migliori, ma se leggete quest'articolo sperando di trovare qualcosa di facile per eliminare il rischio, dovrete fermarvi ora. La nostra miglior difesa contro gli attacchi iperossici, come sempre, è il buon senso. Così, per i meno interessati o meno resistenti, dovete solo sapere quale pressione parziale d'ossigeno state respirando in base alla miscela e alla profondità.

Ma quelli che ne vogliono saperne di più, leggano avanti....

Negli ultimi anni, gli studi sui meccanismi degli attacchi iperossici hanno spostato la loro attenzione dai neurotrasmettitori alle specie reattive all'ossigeno (ROS). Anche se spesso vengono chiamate radicali dell'ossigeno o radicali liberi, non tutti i ROS sono radicali. In effetti, un ROS che sembra giocare un ruolo chiave negli attacchi iperossici, non è un radicale.

Tradizionalmente, i ROS sono stati visti come prodotti tossici del metabolismo ossidante a livello cellulare, e sono stati ritenuti responsabili di svariati processi, tra i quali quello d'invecchiamento. Questo è incompleto, visto che i ROS hanno funzioni benefiche tra e quali la difesa dalle infezioni. Inoltre, le ultime scoperte suggeriscono che concentrazioni molto basse di ROS inviano messaggi fra le cellule, partecipando nella segnalazione che traduce eventi extracellulari in risposte intracellulari.

Questa capacità è altamente specifica e non correlata agli effetti tossici dei ROS. Prima di scendere nei dettagli su come i ROS sono coinvolti negli attacchi iperossici, bisogna prima coprire alcune informazioni di base tra le quali cosa sono i ROS, come sono composti e che ruolo hanno nelle funzioni cellulari.

Atomi e molecole sono composti da neutroni (particelle neutre) e protoni (particelle con carica positiva) per quanto riguarda il nucleo ed elettroni (particelle con carica negativa) che orbitano attorno a questo. Gli elettroni sono segregati in un numero di orbite, ognuna delle quali è normalmente occupata da due elettroni. Quando un'orbita è occupata da un solo elettrone, si è formato un radicale.

Quindi, i radicali sono molecole che hanno un numero dispari di elettroni. Poichè il gradiente d'energia favorisce la formazione di orbite occupate da due elettroni, i radicali sono generalmente molto reattivi, acquisiscono elettroni per completare le loro orbite. Un radicale rimuoverà un elettrone da una molecola vicina, convertendosi così in molecola stabile, e formando un altro radicale (la molecola alla quale ha sottratto l'elettrone). Sotto alcune condizioni, è così che iniziano le "reazioni a

TOSSICITA' DELL'OSSIGENO AL SNC

catena" fra radicali, producendo una serie di reazioni con le molecole cellulari, di solito con i lipidi delle membrane cellulari. I

radicali vengono talvolta denominati "radicali liberi" perché esistono indipendentemente da altre molecole e possono muoversi all'interno delle cellule. Comunque, a causa della natura generalmente reattiva dei radicali, il lasso di tempo durante il quale un radicale esiste è molto breve (frazioni di secondo), e questo rende lo studio dei radicali estremamente difficile.

Tutti i radicali basati sull'ossigeno sono ROS, ma non tutti i ROS sono radicali. Un prodotto della chimica dei radicali è il perossido d'idrogeno (H_2O_2) che è un ROS ma non è un radicale, perché tutti i suoi elettroni sono accoppiati (non ci sono orbite con un solo elettrone). Il perossido d'idrogeno è tossico (come disinfestante funziona) a causa della natura reattiva dell'ossigeno. In assenza di altri atomi o molecole con cui reagire, il perossido d'idrogeno è relativamente stabile (è per questo che si può conservare in bottiglie). L' H_2O_2 è anche privo di cariche (le cariche positive e negative sono bilanciate) e può diffondersi all'esterno delle cellule, potenzialmente reagendo con le cellule adiacenti. Altri ROS hanno cariche elettriche e non possono lasciare le cellule in cui vengono prodotti.

Le cellule consumano ossigeno per produrre trifosfato adenosino (ATP), una forma di serbatoio d'energia. Durante la produzione di ATP attraverso la mitochondria cellulare, l'ossigeno subisce una riduzione di quattro elettroni (acquisisce quattro elettroni) ogni due molecole d'acqua (n. del traduttore la riduzione è il nome di una reazione chimica che in questo caso aggiunge elettroni al contrario di quanto farebbe pensare il suo nome). Sembra che occasionalmente gli elettroni sfuggano durante questo processo di trasferimento e si combinino con ossigeno molecolare per formare un superossido radicale, O_2 con carica negativa. La produzione di superossido è una conseguenza inevitabile del metabolismo ossidante, e le cellule hanno sviluppato un sistema di difesa per convertirlo in elementi meno tossici. Destino segnato del superossido è venir trasformato in perossido d'idrogeno ed acqua dall'enzima di trasformazione del superossido (SOD). Sebbene il perossido d'idrogeno non

sia un radicale, è reattivo e può essere tossico per le cellule. Due enzimi, CATALASE e GLUTATHIONE PEROXIDASE, possono detossificare il perossido d'idrogeno, ma il GLUTATHIONE PEROXIDASE sembra essere relativamente più importante del CATALASE. Per funzionare, comunque, richiede un altro composto, il GLUTATHIONE ridotto (GSH), che può esaurirsi durante lo stress da ossigeno (n. di t. elevate pressioni parziali).

Attacchi iperossici

La maggior parte dei passati studi sui meccanismi degli attacchi iperossici si è focalizzata sui livelli di acido aminobutirico gamma (GABA) nel cervello. Il GABA è il principale inibitore dei neurotrasmettitori del cervello ed è responsabile della limitazione nell'attività neurale. Durante l'iperossia il livello di GABA nel cervello diminuisce, e gli studiosi hanno supposto che la perdita d'inibizione delle neurotrasmissione portasse ad attacchi. Studi successivi hanno dimostrato che sebbene durante l'iperossia i livelli di GABA diminuiscono, gli attacchi non sono una conseguenza inevitabile imputabile a questo cambiamento.

Questa diminuzione di GABA non avviene in tutti gli animali, ed alcune specie subiscono attacchi senza cambiamenti nel livello di GABA. Quindi, i dati suggeriscono che la concentrazione di GABA nel cervello non è in relazione con attacchi iperossici. I ROS sono stati studiati dagli anni 70, quando fu osservato che

TOSSICITA' DELL'OSSIGENO AL SNC

la somministrazione di GSH allontanava la soglia di attacco iperossico durante esposizione iperbarica all'ossigeno. Sebbene all'epoca non sia stato colto, oggi sappiamo che questa scoperta significa che maggiori livelli di perossido d'idrogeno aumentano le probabilità di attacco iperossico. Studi successivi hanno confermato gli effetti protettivi del GSH. Durante esposizioni con PPO₂ di tre ata la concentrazione di perossido d'idrogeno aumenta dal 200 al 700 per cento. Il GSH può esaurirsi nel cervello durante l'iperossia, deteriorando la capacità del cervello di detossificare il perossido d'idrogeno. Questi dati suggeriscono che il perossido d'idrogeno a livello cerebrale aumenta significativamente durante l'iperossia e che aumentare la disponibilità di GSH aumenta il "tempo prima dell'attacco", riducendo la concentrazione di perossido d'idrogeno nel cervello. Ulteriori informazioni sui meccanismi d'attacco iperossico dei ROS sono disponibili grazie a studi in cui sono stati alterati i livelli cerebrali di SOD e catalase. Le droghe che inibiscono il SOD allontanano il verificarsi di attacchi iperossici negli animali, probabilmente riducendo la produzione, dovuta al SOD, di perossido d'idrogeno a livello cerebrale. Al contrario, l'inibizione dell'attività cerebrale del catalase aumenta la suscettibilità ad attacchi iperossici, probabilmente permettendo l'accumulo di perossido d'idrogeno. In fine, aumentare contemporaneamente i livelli cerebrali di SOD e catalase aumenta la resistenza all'iperossia. Questi dati suggeriscono anche che il perossido d'idrogeno prodotto dal SOD possa indirettamente contribuire al verificarsi dell'iperossia.

In condizioni normali, gli enzimi cerebrali diversi dal SOD, possono produrre perossido d'idrogeno. Uno di questi enzimi è il monoamine oxidase (MAO), che spezza le catecolamine (epinefrine, norepinefrine) per produrre perossido d'idrogeno.

Le droghe che inibiscono il MAO, allontanano l'insorgere di attacchi iperossici, questo fa pensare che il perossido d'idrogeno prodotto dal MAO favorisca gli attacchi iperossici. L'innalzamento dei livelli cerebrali di catecolamine potrebbe portare ad una maggior produzione di perossido, e di conseguenza all'iperossia. L'importanza delle catecolamine cerebrali durante gli attacchi iperossici può essere capita guardando i loro normali cambiamenti. Hanno una variazione circadiana, e sono a livelli più bassi nella fase iniziale del sonno. Non è per niente strano, visto che la maggior tolleranza all'iperossia è stata individuata proprio nella fase iniziale del sonno negli esperimenti con animali, ossia quando il livello di catecolamine è più basso.

Da molti anni si sa che l'ipercapnia accelera l'insorgere di tossicità; si pensava questo effetto fosse dovuto all'aumento di flusso sanguigno al cervello ed al conseguente aumento di O₂. Questa spiegazione, tuttavia, potrebbe essere troppo semplice.

L'anidride carbonica è un potente vasodilatatore ed alcuni studi affermano che l'aumento di CO₂ porta a maggiori quantità di O₂. Altri studi invece non mettono in rilievo un aumento dell'ossigeno nel cervello come conseguenza diretta di un aumento della CO₂. Non è chiaro, dunque, se la CO₂ agisca sulle quantità di O₂ nel cervello o meno, ed altri meccanismi

possono spiegare come la CO₂ acceleri l'insorgere della tossicità.

Durante l'esposizione ad ossigeno iperbarico (senza innalzamento dei livelli di CO₂), l'O₂ nel cervello inizialmente aumenta fino a livelli molto elevati, e poi cade velocemente a livelli inferiori. Se la CO₂ viene aumentata durante l'esposizione all'ossigeno, l'O₂ nel cervello aumenta e dopo pochi minuti scende notevolmente, nonostante il continuo aumento nei

TOSSICITA' DELL'OSSIGENO AL SNC

livelli di anidride. Quando l'O₂ è misurato durante attacchi iperossici, ci si può render conto che gli attacchi non avvengono in corrispondenza delle fasi di picco dell'O₂, ma generalmente quando l'O₂ ha valori di circa la metà rispetto al picco (comunque superiori al valore determinato respirando aria). Inoltre, durante il trattamento in camere iperbariche, gli attacchi avvengono spesso durante i break ad aria, fenomeno denominato "off effect", e non quando il paziente è sotto ossigeno. I dati seguenti, sui cambiamenti dell'O₂ al cervello e della CO₂ legati ai cambiamenti di densità del gas respiratorio, supportano la tesi per cui l'aumento di CO₂ da solo possa causare tossicità iperossica. Una spiegazione alternativa potrebbe essere che l'aumento di CO₂ attivi il sistema nervoso simpatico nel cervello, che a sua volta rilascia catecolamine. Quest'idea è supportata da uno studio effettuato su tessuto cerebrale, dove l'aumento di CO₂ stimola il rilascio di catecolamine da parte dei neuroni. I dati supportano l'idea che l'aumento di anidride possa portare ad un attacco iperossico, cioè rilasciando catecolamine nel cervello, che sono quindi rotte dal MAO, quindi aumenta il livello di perossido d'idrogeno nel cervello e quindi ecco l'attacco.

I meccanismi attraverso i quali il perossido d'idrogeno provochi un attacco non sono ancora stati compresi, ma qualcosa di chiaro c'è. Il perossido d'idrogeno è relativamente poco reattivo ma può essere ridotto a radicale hydroxyl (OH) che è molto reattivo e molto tossico. L'OH può reagire con i lipidi cellulari, formando perossidi lipidi, e con gruppi solfidrati in proteine, formando legami desolfati. Entrambe queste reazioni alterano la funzione delle membrane lipidiche cellulari, oltre che dei recettori e degli enzimi, che sono composti da proteine. I danni cellulari indotti dai ROS si pensava portassero ad attacchi iperossici, ed alcuni dati danno rilevanza agli effetti tossici del perossido in relazione ad attacchi iperossici. Negli animali la somministrazione di vitamina E aumenta i periodi d'esposizione prima di incorrere in iperossia, mentre una sua riduzione li riduce.

La vitamina E è un antiossidante che risiede nella membrana cellulare e si crede sia importante per interrompere la reazione a catena di perossidazione innescata dall'OH. Per di più, l'aumento di vitamina E aumenta i livelli cerebrali di GSH oltre a ridurre i livelli di perossido durante l'iperossia. La vitamina E, dunque, può indirettamente ridurre la concentrazione di perossido d'idrogeno nel cervello. Non si sa quale degli effetti della vitamina E sia importante per l'aumento della tolleranza all'iperossia, e può darsi che sia la riduzione di OH che di perossido contribuiscano a questo effetto.

In contrasto con gli effetti tossici che danneggiano le cellule, il perossido d'idrogeno può anche esercitare specifici effetti sulle cellule, indipendenti dal danno da tossicità. Nel tessuto cerebrale sia il perossido d'idrogeno che il superossido causano il rilascio di amino acidi eccitanti. Livelli elevati di questi ultimi causano iperossia, e possono spiegare come il perossido possa portare all'iperossia. Il perossido dilata i vasi sanguigni in maniera particolare e reversibile, incrementando i livelli di O₂ e portando all'iperossia. Ci sono quindi almeno due effetti del perossido d'idrogeno che non sono tossici ma che possono contribuire alla genesi dell'iperossia.

Alcune droghe possono elevare il livello cerebrale di catecolamine e creare una predisposizione all'iperossia. Un comune decongestionante sono le pseudoefedrine, che esercitano il loro effetto stimolando il rilascio di catecolamine fuori dal cervello. Le pseudoefedrine possono anche produrre sintomi da stimolazione del CNS, che probabilmente vanno imputati all'aumento delle catecolamine anche nel cervello. Anche se non sono stati svolti degli studi a riguardo, è possibile che contribuiscano

TOSSICITA' DELL'OSSIGENO AL SNC

all'iperossia aumentando le catecolamine anche nel cervello, che vengono metabolizzate dal MAO, che provoca la formazione di perossido d'idrogeno. Un altro decongestionante (Phenylpropanolamine) funziona più o meno allo stesso modo e ha le stesse controindicazioni.

La caffeina è uno stimolante del CNS che in alcune circostanze aumenta le catecolamine nel cervello. Dosi massicce di caffeina possono portare da sole ad attacchi iperossici. E' probabile che le dosi di caffeina normalmente consumate da un essere umano non alterino significativamente il livello di catecolamine. La caffeina è un vaso costrittore e riduce il flusso sanguigno al cervello, così può ridurre la tensione d'ossigeno nel cervello durante l'iperossia. A dispetto dei possibili cambiamenti nel livellocerebrale di catecolamine, durante gli esperimenti sui topi, ha allontanato l'insorgere d'iperossia. Non si sa perché ciò avvenga, ed anche se la caffeina stimola il cervello, questo non avviene in maniera da esacerbare gli attacchi iperossici. Anche la caffeina si dice sia un antiossidante ma solo se assunta in dosi che vanno ben oltre la normale assunzione di bevande non decaffeinat.

Ci sono molti spunti da cui imparare dai dati precedenti. Primo, la maggior parte degli studi citati sono stati condotti su animali, e non per sviluppare un metodo per proteggersi dall'iperossia, ma piuttosto per capire i meccanismi che portano all'attacco iperossico. Ovviamente, alcuni esperimenti (transgenetica) non sono applicabili agli esseri umani, ed altri hanno effetti collaterali. Per di più, tutti i trattamenti hanno spostato di pochi minuti l'insorgere della crisi iperossica, non l'hanno evitata. L'iperossia dunque non può venir eliminata completamente e negli esseri umani è improbabile che le droghe possano aumentare la tolleranza all'iperossia. Secondo, e più importante, ci sono alcune circostanze che possono ridurre la tolleranza, rendendo l'iperossia più probabile. Capire queste circostanze ed evitarle darebbe un margine di sicurezza ulteriore durante l'esposizione ad elevate PPO₂ in acqua. La genesi dell'iperossia dipende da più fattori. Il lettore dovrebbe notare che la maggior parte di queste affermazioni sono congetture basate sulle conoscenze a disposizione. L'aumento delle catecolamine sembra essere un elemento chiave dell'intero processo di genesi dell'iperossia. Lo stress, sia mentale sia fisico, attiva il sistema nervoso simpatico nel cervello e nel resto del corpo, rilasciando catecolamine e potenzialmente rendendo più probabile l'iperossia. Fattori di stress che non vanno sottovalutati sono lo stress termico (ipotermia) e l'affaticamento. Una certa dose di stress in immersione è inevitabile, ma lo stress dovuto a malattia, fatica o all'aver dormito poco è evitabile. Anche la disidratazione può attivare il sistema nervoso simpatico e può far aumentare il livello di catecolamine. Come sempre, i subacquei devono evitare la disidratazione ed essere coscienti del loro livello di stress prima e durante l'immersione. Può essere saggio ridurre l'esposizione a pressioni parziali elevate d'ossigeno, in caso d'immersioni che prevedono lavori faticosi o in presenza di acqua fredda, e in particolare quando sussistono più fattori di rischio.

Evitare l'accumulo di CO₂ è anch'esso un punto chiave nell'allontanare il rischio di tossicità. Erogatori con scarse prestazioni o mute troppo strette possono portare a ritenzione d'anidride carbonica, ma anche altri fattori meno ovvi possono essere altrettanto insidiosi. La densità del gas ha una notevole importanza sull'efficienza dello scambio respiratorio, e con l'aumentare della densità del gas respirato aumenta anche l'accumulo di CO₂. La densità del gas aumenta con l'aumentare del peso molecolare del gas o con la profondità. Maggiore è la densità del gas e maggiore l'accumulo di anidride carbonica, e minore sarà l'efficienza dello scambio respiratorio

TOSSICITA' DELL'OSSIGENO AL SNC

e maggiori le turbolenze nel flusso di gas nelle vie aeree. Durante gli esperimenti su animali, il livello di CO₂ è maggiore e quello di O₂ è minore quando esposti a miscele ossigeno/azoto rispetto al caso in cui il gas respiratorio sia una miscela ossigeno/elio; inoltre, nel primo caso(ossigeno/azoto), l'iperossia insorge prima. Questo dato suggerisce l'importanza del livello di CO₂ per scatenare l'iperossia, visto che il livello cerebrale d'O₂ era minore nel caso in cui si è verificato prima l'attacco iperossico (respirando ossigeno/azoto). Tutto ciò accade anche negli esseri umani. Significa che passare in profondità da un gas meno denso (heliox o trimix) ad uno più denso (aria) innalza il livello di CO₂ e predispone per un attacco iperossico.

In conclusione, un punto chiave nell'aumentare le probabilità d'insorgenza della tossicità d'ossigeno, sembrano essere gli elevati livelli di catecolamine nel cervello, che possono essere correlati allo stress, all'innalzamento dei livelli di CO₂ o ai decongestionanti. Evitare le circostanze che fanno aumentare le catecolamine può dare un margine di sicurezza in più durante le esposizioni ad elevate PPO₂ in acqua. I subacquei dovrebbero essere coscienti del loro livello di stress sia prima che durante l'immersione; dovrebbero anche considerare i fattori di stress inevitabile durante una determinata immersione, sia l'acqua fredda sia la fatica. Un'adeguata manutenzione dell'attrezzatura è d'importanza critica, poichè una riduzione nella portata di gas di un erogatore può portare all'accumulo di CO₂ e contribuire all'iperossia. Infine, evitare la disidratazione ed i decongestionanti allontana sicuramente il rischio di tossicità dell'ossigeno.